

4. ガン細胞 cancer cells の挙動に関わる分子

4. ガン細胞 cancer cells の挙動に関わる分子

0) ガン概論

ガン細胞 { 正常な制御を無視して増殖 growth (腫瘍形成能あり)
 周囲の組織に浸潤, 定着(悪性 malignant である)
 転移 metastasis 起こす

ほとんどのガンは最初の変異を起こした 1 コの細胞に由来. しかし, 様々な変異重ならなければガンにならない

ガン治療 増殖し, 広がりながら獲得する特別な性質の理解必須

{ 最初の組織で異常増殖, 転移
 別の組織で生き残り, 増殖
 apoptosis に対する異常な抵抗性獲得, 増殖制限を無視

腫瘍 tumor の進化と進行

発ガンイニシエーター(変異原物質) 1 度の接触ではガン化しないが, 多量ではガン化
 発ガンプロモーター(非変異原物質) イニシエーターに触れたことのある部位に接触するとガン発症.
 それ自体には発ガン性なし

遺伝子発現に影響, 細胞増殖促進, 変異細胞と非変異細胞の生態的つり合い変える

発ガン性物質, 発ガン性ウイルス

ガン関連遺伝子

変異 { 機能欠損
 機能獲得

{ ガン抑制遺伝子の機能欠損変異 細胞増殖抑制 効かなく
 原ガン遺伝子の機能獲得変異 必要ない細胞数増加

1) ガン細胞の挙動に関わる分子

ガン遺伝子とガン抑制遺伝子 同じ物の裏表

制御機構(ガン化経路)

{ 細胞内シグナル伝達 15 章
 細胞内部のプログラム(細胞周期, apoptosis(スベル注意!)) 17 章
 細胞運動, 隣接細胞間接触 19 章

ガン研究から, その遺伝子が正常細胞で何をするかわかることがある

{ Rb 細胞周期調節因子 遺伝子の転写妨げる. (Growth Factor)
 Ras シグナル伝達 受容体チロシンキナーゼ Ras リン酸化 phosphorylation 連続反応

細胞分裂調節とがん関連遺伝子

がん化=シグナル伝達経路の混乱

原がん遺伝子 *proto-oncogene* から発現する物,がん抑制遺伝子
シグナル伝達経路に参与するタンパク ほぼ全て

細胞分裂を抑制するシグナル伝達経路

TGF- ファミリー の増殖抑制作用が最も有名

Rb 遺伝子調節タンパクに結合. 細胞周期止める

細胞周期 各期の移行は,特定のタンパク複合体の発現によって起こる
このタンパク複合体の転写開始する遺伝子調節タンパクに結合し,
遺伝子調節タンパクが調節 DNA 配列に結合できなくする

結論 どの変異が起こっても細胞増殖に起こる影響はほぼ同じ

がん遺伝子の変異による活性化=がん抑制遺伝子の変異による不活性化

apoptosis 調節遺伝子とがん

apoptosis から細胞を守る 細胞数を増やす

p53

細胞周期の制御, apoptosis, 遺伝的安定性の維持 に関与
正常細胞ではほとんど発現せず

細胞周期に負の作用(細胞周期の進行止める)

損傷細胞,変異細胞に apoptosis 誘発させたり,損傷が修復されるまで細胞分裂を妨げる.

p53 欠損 DNA の損傷を修復しないまま,DNA 複製
その細胞は死ぬか,損傷のまま分裂,増殖

p53 欠損= 誤りのある変異細胞の細胞周期止まらず

apoptosis せず

遺伝的不安定性(間違いのあるゲノムを修復しないまま複製)

DNA 腫瘍ウイルス DNA tumor virus

ウイルス

宿主細胞の DNA 複製装置を利用して自分自身のゲノム複製

2通りの乗っ取り (DNA の複製装置を乗っ取る,ガム稼働 複製の制約壊れ,宿主細胞死ぬ
宿主細胞の細胞周期に合わせる 宿主細胞には害なし

DNA 腫瘍ウイルス DNA tumor virus

DNA 複製装置を悪用する際に,
宿主細胞を増殖させることがある.

パピローマウイルス 子宮頸がん起こす

Rb に結合,Rb の本来の相手と結合できず

p53 を不活性化

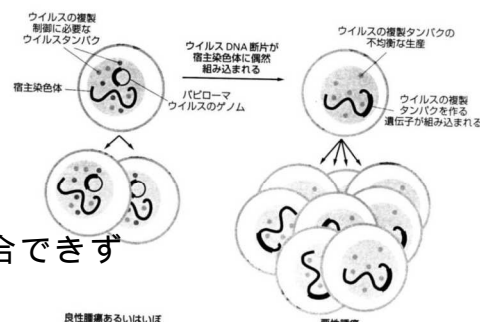


Fig. 23-34 ある種のパピローマウイルスは子宮頸がんの原因になると考えられる。パピローマウイルスは約 8000 塩基対の二本鎖環状 DNA をもち、いぼなどの良性感染では、ウイルス DNA は上皮の基底細胞にプラスミドとして安定に維持され、その複製は宿主の染色体と歩調を合わせるように調節されている(左図)。まれに、このプラスミドの断片が宿主の染色体に組み込まれ、ウイルス遺伝子を取り巻く環境が変化して(あるいは、ほかの原因で)ウイルスの遺伝子発現の制御がくずれ、ウイルスの複製タンパクが無制限に作られると、細胞分裂の制御が乱れ、がんの発生が助長される(右図)。

テロメア telomere

細胞の老化 **テロメア telomere** がおこす

テロメア = 染色体の両末端のキャップ + 付随タンパク

テロメア を合成する酵素 テロメラーゼ

普段は活性が不完全になっていて,テロメア合成を減らすように

染色体複製ごとにテロメア短くなっていく

短くなりすぎると,細胞周期停止する

がん細胞ではテロメラーゼが発現してる

つまり { テロメアが短くなっていかない

テロメア 短くたっても 細胞分裂を停止信号を無視

p53 の活性が失われることによる

損傷繰り返す,普通なら死ぬ細胞にテロメラーゼ

生存し続け,遺伝的不安定性により転移おこす

転移 metastasis と 悪性 malignant

最もわからない領域. 転移に必要な性質すら不明

腫瘍の進行

第1期 腫瘍細胞が生じた上皮から離脱. 下の組織に侵入. (**局所的浸潤 locally invasive**)

第2期 腫瘍細胞が遠隔部位に移動. そこに転移巣作る (**転移 metastasis**)

局所的浸潤=上皮細胞間の接着破壊

E-カドヘリン (**接着結合**) の欠損

転移 血管壁乗り越える しくみ不明


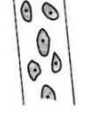

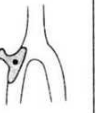
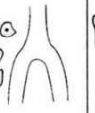
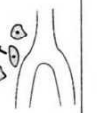
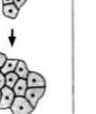
生じた組織から脱出	血液循環中を移動			遠隔部位で転移巣を形成		
血流またはリンパ管に入る	血液循環内で生存	毛細血管や細い血管内で停止	遠隔組織または器官に出る	別の組織で細胞が生存	別の組織で細胞が増殖開始	細胞増殖の継続
						
困難	容易			困難		

Fig. 23-37 転移の障壁。標識した腫瘍細胞が原発巣を離脱して血液循環に入り、転移巣を形成するまでを観察すると、Fig. 23-15で描いた転移のどの段階が、“効率が悪い”ために多数の細胞が失敗して消失するかが示される。転移能が高い細胞が非転移性細胞よりもはるかに成功しやすいのが観察されるのは、この困難な段階である。生じた組織から脱出する能力と別の組織で生き残って増殖する能力が、細胞が転移特性を獲得する鍵になる。(A.F. Chambers et al, Breast Cancer Res. 2:400-407, 2000より改作)

大腸がん colorectal cancer

がんによる死者の 11% Molecularly な研究進んでる

最初は 腺腫性ポリープ として 進行遅いため悪性になる前に切除するとよい

進行わかってる

腺腫細胞集団中にがん化細胞現れる 浸潤 平滑筋に広がる リンパで転移

APC 遺伝子の変異が大腸がん起こす

APC 遺伝子 は がん抑制遺伝子

Wnt シグナル伝達経路を抑制

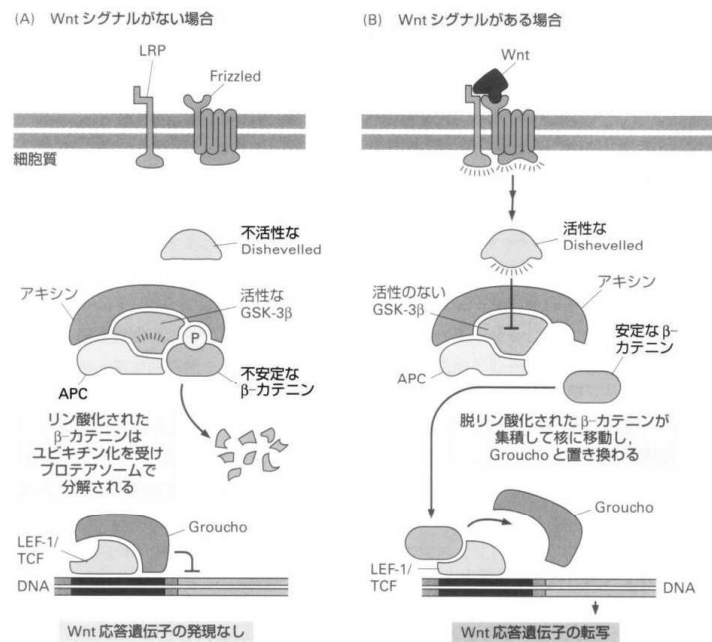


Fig. 15-72 β-カテニンシグナル伝達経路の Wnt による活性化を示すモデル。(A) Wnt シグナルがない場合、β-カテニンの一部はカドヘリンの細胞質側尾部(示していない)に結合しているが、細胞質中にある遊離のβ-カテニンは APC-アキシン-GSK-3β 分解複合体に結合する。この複合体中で、β-カテニンは GSK-3β によってリン酸化され、それがユビキチン化を介してプロテアソームで分解される。Wnt 抑制遺伝子は、遺伝子調節タンパクの LEF-1/TCF と結合している Groucho 抑制補助タンパクによって不活性化されている。(B) Frizzled と LRP が Wnt が結合すると Dishevelled が活性化される。その機構は不明である。Dishevelled の活性化により、カゼインキナーゼ I (示していない) の作用と同様に、未解明の機構によって、APC 複合体中の GSK-3β が不活性化される。その結果、β-カテニンのリン酸化と分解が阻害され、β-カテニンは細胞質と核に集積する。核では、β-カテニンが LEF-1/TCF に結合して Groucho を置き換わり、活性化補助因子として働いて標的遺伝子の転写を促進する。

がん化

遺伝的不安定性 (染色体の維持不完全, DNA 修復機能壊れてる)

不対合修復系 (DNA 複製の際に, 塩基対が正しく形成されないときの修復機能) の欠損

腫瘍の段階的進行

変異に順番があるらしい

APC 遺伝子欠損 結腸上皮で 増殖速度 > 喪失速度

Ras 遺伝子変異

がん関連遺伝子群消失 p53 変異

腫瘍の分類

従来 1 つにまとめられていた腫瘍は, 実際は異なる遺伝子損傷を持つ病気の集まり
変異の組み合わせが患者ごとに違う

しかし, 遺伝子損傷似たものが多い

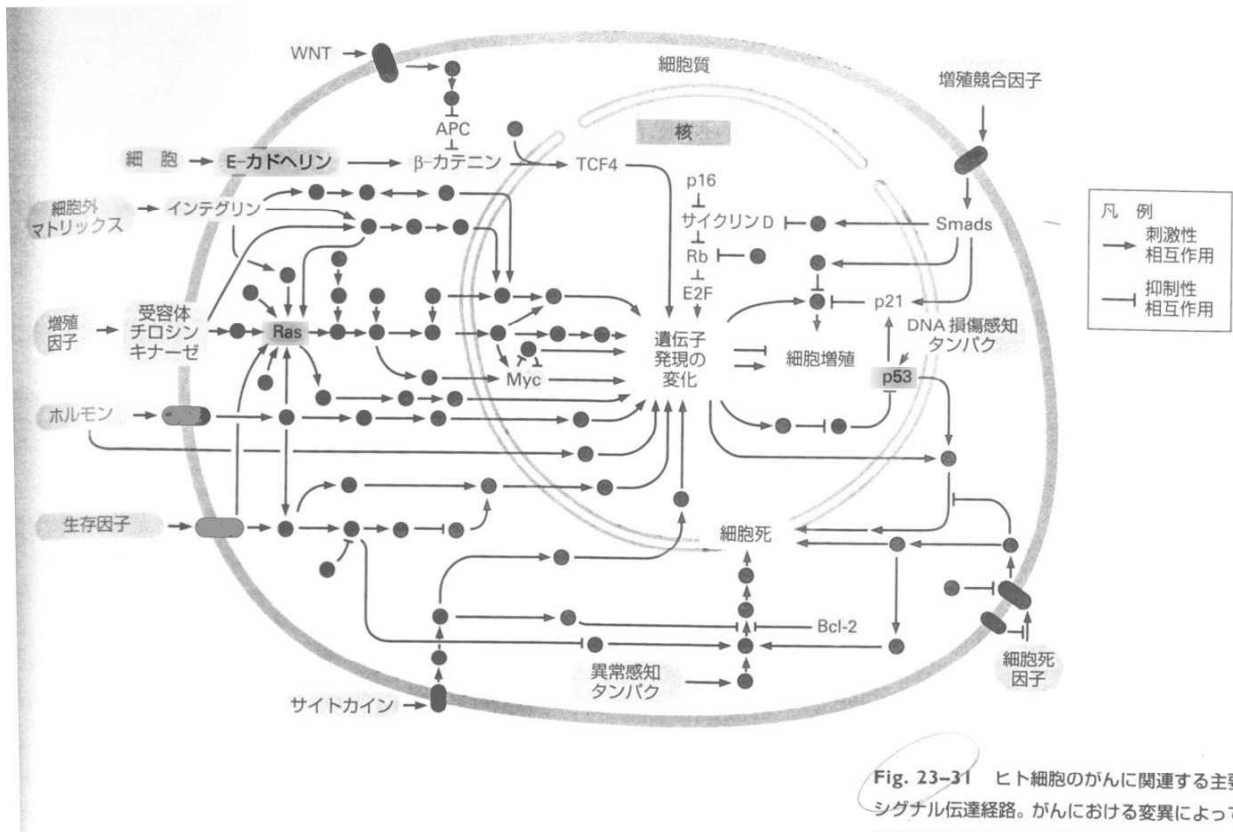


Fig. 23-31 ヒト細胞のがんに関連する主要シグナル伝達経路。がんにおける変異によって修飾を受けるタンパク質のいくつかを細胞内の位置に示す。がん遺伝子産物とがん抑制遺伝子産物が同一の経路に存在することも多い。個々のシグナル伝達タンパクは赤色の丸で示し、本章で論じるがん関連遺伝子産物と制御機構にかかわる成分は緑色で示す。タンパク質間の刺激性相互作用と抑制性相互作用を凡例のように示す。(D. Hanahan and R.A. Weinberg, *Cell* 100:57-70, 2000より改作)